

甲 第 号

大野 史郎 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	谷口 繁樹
論文審査担当者	委員	教授	鶴屋 和彦
	委員(指導教員)	教授	西尾 健治

### 主論文

Functional regulation of von Willebrand factor ameliorates acute ischemia-reperfusion kidney injury in mice

フォン・ヴィレブランド因子の機能を調節することで、マウスの急性腎虚血再灌流障害を緩和できる

Shiro Ono, Hideto Matsui, Masashi Noda, Shogo Kasuda, Noritaka Yada, Kiyomi Yoshimoto, Masashi Akiyama, Toshiyuki Miyata, Mitsuhiko Sugimoto, Kenji Nishio  
Scientific reports 2019 Oct 8;9(1):14453

## 論文審査の要旨

フォン・ウィレブラント因子（VWF）は血栓形成と炎症の両者に関わる因子であり、その機能は VWF 切断酵素である ADAMTS13 によって調節されている。心、脳、肝などの虚血再灌流障害において VWF-ADAMTS13 系が関与しており、VWF の機能を適切に調節することで病態が緩和されると報告されている。

本研究では、マウスモデルを用いて VWF の腎虚血再灌流障害（I/R-AKI）への関与を検討した。自然型（WT）、VWF ノックアウトマウス（K.O）、WT にリコンビナント ADAMTS13 を投与した群（WT+r ADAMTS13 群）、WT に抗 VWF 抗体を投与した群（WT+antiVWF-Ab 群）の 4 群を設定し、再灌流から 24 時間後の、①腎血流、②血清クレアチニン値、③組織学的所見を評価した。K.O 群では腎血流、クレアチニン値、組織学的障害はいずれも軽微であり、r ADAMTS13 群、antiVWF-Ab 群でも、WT に比して障害は軽度であった。以上の結果から、VWF が I/R-AKI の病態に関与していること、および VWF の機能を適切に調節することで、I/R-AKI の病態を改善できる可能性があることが示唆された。これらの知見は、AKI に対する新たな治療手段の可能性を示すものである。公聴会では、腎皮髄境界部の組織所見、腎血流とクレアチニン値の乖離の要因、臨床応用の際の rADAMTS13 投与の時期、VWF の生体防御のための進化的な意義などが問われたが、いずれも的確に考察された応答であった。博士（医学）の学位に値する研究であると評価する。

## 参 考 論 文

1. Von Willebrand factor aggravates hepatic ischemia-reperfusion injury by promoting neutrophil recruitment in mice  
Urisono Y, Sakata A, Matsui H, Kasuda S, Ono S, Yoshimoto K, Nishio K, Sho M, Akiyama M, Miyata T, Okuchi K, Nishimura S, Sugimoto M  
Thromb haemost. 2018 Apr;118(4):700-708
2. Epstein-Barr Virus による伝染性単核球症に合併した無石性胆嚢炎の 1 例  
大野 史郎, 小林 正尚, 西尾 健治  
感染症学雑誌 90 卷 3 号 Page330-335(2016)
3. Relevant role of von Willebrand factor in neutrophil recruitment in a mouse sepsis model involving cecal ligation and puncture  
Kasuda S, Matsui H, Ono S, Matsunari Y, Nishio K, Shima M, Hatake K, Sugimoto M  
Haematologica. 2016 Feb;101(2):e52-e59
4. Relationships between causes of fever of unknown origin and inflammatory markers: a multicenter collaborative retrospective study  
Naito T, Torikai K, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Tanei M, Yamanouchi M, Senda S, Tazuma S, Hayashi J  
Internal Medicine 2015;54(16):1989-1994

5. Contribution of ADAMTS13 to the better cell engraftment efficacy in mouse model of bone marrow transplantation

Matsui H, Takeda M, Matsunari Y, Kasuda S, Ono S, Nishio K, Shima M, Banno F, Miyata T, Sugimoto M

Haematologica. 2014 Oct;99(10):e211-e213

6. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study

Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Senda S, Yamanouchi M, Tazuma S, Hayashi J

BMJ open. 2013;3(12):e003971

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに総合臨床病態学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教授 谷口 繁樹

学位審査委員

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋 和彦

学位審査委員(指導教員)

総合臨床病態学

教授 西尾 健治